

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

L21 ANSWER 171 OF 174 WPIDS COPYRIGHT 2002 DERWENT INFORMATION LTD
 AN 1989-136212 [18] WPIDS
 DNC C1989-060449
 TI Medicine for external application to prevent melanin generation -
 contains
 kojic acid or ester and crude drug e.g. cinnamon bark, japanese angelica
 root etc..
 DC B03 B04 D21 E13
 PA (SANP) SANSHO SEIYAKU KK
 CYC 1
 PI JP 01083009 A 19890328 (198918)* 6p
 JP 2549127 B2 19961030 (199648) 5p
 ADT JP 01083009 A JP 1987-241964 19870925; JP 2549127 B2 JP 1987-241964
 19870925
 FDT JP 2549127 B2 Previous Publ. JP 01083009
 PRAI JP 1987-241964 19870925
 AB JP 01083009 A UPAB: 19930923
 Kojic acid or its ester and crude drug such as Ganoderma Lucidum,
Cinnamon Bark, Japanese Angelica Root, Glycyrrhiza, are contained
 as the effective component.
 USE - The medicine offers excellent sun burn preventing and
skin whitening effect by being compounded in ointment
 and cosmetic material base.
 0/0
 AB JP 01083009 UPAB: 19930923
 Kojic acid or its ester and crude drug such as Ganoderma Lucidum,
Cinnamon Bark, Japanese Angelica Root, Glycyrrhiza, are contained
 as the effective component.
 USE - The medicine offers excellent sun burn preventing and
skin whitening effect by being compounded in ointment
 and cosmetic material base.
 0/0

CLIPPEDIMAGE= JP401083009A

PAT-NO: JP401083009A

DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 01083009 A

TITLE: MELANIZATION INHIBITORY DRUG FOR EXTERNAL USE

PUBN-DATE: March 28, 1989

INVENTOR-INFORMATION:

NAME

HIGA, YOSHITAKA

ASSIGNEE-INFORMATION:

NAME

COUNTRY

SANSHO SEIYAKU CO LTD

N/A

APPL-NO: JP62241964

APPL-DATE: September 25, 1987

INT-CL_(IPC): A61K007/00

ABSTRACT:

PURPOSE: To obtain the titled drug for external use, containing kojic acid or ester thereof and a crude drug, having synergistic inhibitory action on melanization and capable of exhibiting more remarkable beautifying, whitening and anti-sunburn effects.

CONSTITUTION: A drug for external use containing kojic acid or an ester thereof

and a crude drug [preferably Cinnamon bark, Japanese angelic root, Licorice root, Ganoderma lucidum Karst., Rottlera (Kamala) and White mulberry root bark]

at 1.0:0.01~1.0:100, preferably 1.0:0.1~1.0:10 weight ratio. The

crude

drug is used as the form of an extract with a solvent or dried substance thereof, etc. The amount of both active ingredients blended is preferably within the range of 0.5~10wt.% for a cosmetic or 0.5~5wt.% for an ointment.

COPYRIGHT: (C)1989,JPO&Japio

DERWENT-ACC-NO: 1989-136212

DERWENT-WEEK: 199648

COPYRIGHT 1999 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Medicine for external application to prevent melanin generation - contains kojic acid or ester and crude drug e.g. cinnamon bark, japanese angelica root etc.

PATENT-ASSIGNEE: SANSHO SEIYAKU KK[SANP]

PRIORITY-DATA: 1987JP-0241964 (September 25, 1987)

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE	PAGES
MAIN-IPC			
JP 01083009 A	March 28, 1989	N/A	006 N/A
JP 2549127 B2	October 30, 1996	N/A	005 A61K
007/00			

APPLICATION-DATA:

PUB-NO	APPL-DESCRIPTOR	APPL-NO
APPL-DATE		
JP01083009A	N/A	1987JP-0241964
		September 25, 1987
JP 2549127B2	N/A	1987JP-0241964
		September 25, 1987
JP 2549127B2	Previous Publ.	JP 1083009
		N/A

INT-CL_(IPC): A61K007/00; A61K007/48

ABSTRACTED-PUB-NO: JP01083009A

BASIC-ABSTRACT: Kojic acid or its ester and crude drug such as Ganoderma

Lucidum, Cinnamon Bark, Japanese Angelica Root, Glycyrrhiza, are contained as the effective component.

USE - The medicine offers excellent sun burn preventing and skin whitening effect by being compounded in ointment and cosmetic material base.

DERWENT-CLASS: B03 B04 D21 E13

CPI-CODES: B04-A07F2; B07-A02; B12-L02; B12-L08; D08-B; D09-E;
E07-A02F;

----- KWIC -----

DID:
JP 01083009 A

DID:
JP 2549127 B2

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭64-83009

⑤ Int.Cl.⁴

A 61 K 7/00

識別記号

庁内整理番号

X-7306-4C

④ 公開 昭和64年(1989)3月28日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

④ 発明の名称 メラニン生成抑制外用薬剤

② 特 願 昭62-241964

② 出 願 昭62(1987)9月25日

⑦ 発 明 者 比 嘉 良 喬 福岡県太宰府市国分754-2
⑦ 出 願 人 三省製薬株式会社 福岡県大野城市大池2丁目26番7号
⑦ 代 理 人 弁理士 朝日奈 宗太 外1名

明 細 書

1 発明の名称

メラニン生成抑制外用薬剤

2 特許請求の範囲

- 1 コウジ酸またはそのエステルと生薬とを有効成分とするメラニン生成抑制外用薬剤。
- 2 生薬が桂皮、当帰、甘草、靈芝、カマラおよび桑白皮の少なくとも1種である特許請求の範囲第1項記載のメラニン生成抑制外用薬剤。

3 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は化粧品基剤や軟膏に配合され、美白効果および日焼防止効果を奏するメラニン生成抑制外用薬剤に関する。

(従来技術および問題点)

コウジ酸またはそのエステルがメラニン生成

抑制作用を有していることは知られている(特開昭53-18789号公報、特開昭56-7776号公報、特開昭56-79616号公報、特開昭59-33207号公報など)。

これらのコウジ酸またはそのエステルは、メラニンの生成機構におけるチロシンをドーパ、ドーパをドーパキノンに変換する酵素であるチロシナーゼの活性を抑制する作用があり、その結果メラニンの生成を抑制する。

本発明者らは、より有効なメラニン生成抑制作用をうるべく、コウジ酸またはそのエステルを基本にして種々の誘導体を合成したり他の薬剤との調合を試みたところ、意外なことに生薬を配合することより、相剋的にメラニンの生成が抑制されることを見出し、本発明を完成した。

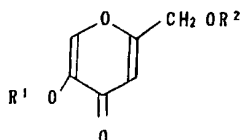
(問題点を解決するための手段)

すなわち本発明は、コウジ酸またはそのエステルと生薬とを有効成分とするメラニン生成抑制外用薬剤に関する。

(作用および実施態様)

前記のごとくコウジ酸またはそのエステルがメラニン生成抑制作用を有していることは知られており、一方、桂皮、当帰、甘草、靈芝、カマラおよび桑白皮という生薬が美白作用を有していることも知られている。しかし、驚くべきことに、これらの異なる有効成分を配合するときは、単に2つの効果を足した相加効果ではなく、後述のごとく、それぞれの効果を上回る相対的な効果がえられる。その作用機作は明らかではないが、一方の作用機作でカバーできない部分を他方が補完する相補的な作用に加えて、何らかの微妙な相関作用が生じているものと考えられる。

本発明における一方の有効成分であるコウジ酸またはそのエステルとしては、一般式：



(式中、 R^1 および R^2 は同じかまたは異なり、

- 3 -

ばあいにはエキス粉末のほか、その有効成分であるリクイリチン(甘草フラボノイド)の形で使用してもよい。

本発明の外用薬剤は、メラニンの生成を抑制し美白または日焼防止を目的とする用途であればクリーム、化粧水、パック、パウダーなどの化粧料のほかに乳剤、ローション剤、リニメント剤、軟膏剤などの医薬部外品など種々の外用形態に製剤でき、それぞれの製剤において常用されている基剤、賦形剤、安定剤、顔料、香料、紫外線吸収剤、酸化防止剤、防腐剤、金属封鎖剤、有機酸などを適宜配合してもよい。

コウジ酸またはそのエステルと生薬との配合割合は組合せによって異なるが、通常重量比で 1.0: 0.01 ~ 1.0: 100、好ましくは 1.0: 0.1 ~ 1.0: 10 である。また両有効成分の含有量は使用形態、使用目的、使用方法、剤形などによって異なるが、たとえば化粧料では 0.01 ~ 20% (重量%、以下同様)、好ましくは 0.5 ~ 10% であり、軟膏剤では 0.01 ~ 10%、好ま

- 5 -

水素原子または炭素数 3 ~ 20 個のアシル基である)で示されるものが好ましい。

エステルとしては、コウジ酸モノブチレート、コウジ酸モノカブレート、コウジ酸モノバルミテート、コウジ酸モノステアレート、コウジ酸モノシナモエートまたはコウジ酸モノベンゾエートなどのモノエステル、コウジ酸ジブチレート、コウジ酸ジバルミテート、コウジ酸ジステアレートまたはコウジ酸ジオレエートなどのジエステルが好ましい。モノエステルはコウジ酸の 5 位の水酸基がエステル化されているものが好ましい。エステル化するとメラニン生成抑制作用はコウジ酸と同等であるが、pH や光に対する安定性が向上する。

他の有効成分である生薬は、桂皮、当帰、甘草、靈芝、カマラおよび桑白皮が好ましく、それぞれ水、エタノール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコールなどの溶媒あるいはこれらの混合液で抽出したもの、またはその乾燥物など通常の形態で用いられる。とくに甘草の

- 4 -

しくは 0.5 ~ 5% である。

なお、コウジ酸またはそのエステルおよび生薬のいずれも人体に対して無害であり、また併用しても何ら問題はない。

つぎに本発明のメラニン生成抑制外用薬剤を実施例に基づいて説明するが、本発明はかかる実施例のみに限定されるものではない。

実施例 1

コウジ酸と第 1 表に示す生薬とを同表に示す濃度に添加した 10% ウシ胎児血清を含有するイーグル MEM 培地にマウス黒色種由来の B-16 培養細胞を播種し、37℃、5% CO₂ 条件下で 5 日間培養したのち細胞をトリプシンで分散し、1,000 rpm × 5 分間で遠心分離して細胞を集め、その黒色度を目視で判定した。

判定の基準はつぎのとおりである。

- : メラニン生成抑制物質を添加しなかったものと同程度
- + : わずかに白色化
- ++ : かなり白色化

- 6 -

+++ : ほとんど白色化

結果を第1表に示す。

〔以下余白〕

第 1 表

生 種 類	濃 度		コウジ酸濃度(mM)	結 果
	—	—		
桂皮抽出液	1. 0 μ g/ml	—	0. 5	±
	2. 0 μ g/ml	—	1. 0	+
	1. 0 μ g/ml	0. 5	—	++
	2. 0 μ g/ml	0. 5	—	+++
当帰抽出液	10. 0 μ g/ml	—	—	±
	20. 0 μ g/ml	—	—	+
	10. 0 μ g/ml	0. 5	—	++
	20. 0 μ g/ml	0. 5	—	+++
甘草エキスパウダー	0. 1 mg/ml	—	—	±
	0. 2 mg/ml	—	—	+
	0. 1 mg/ml	0. 5	—	++
	0. 2 mg/ml	0. 5	—	+++
リクイリチン	5. 0 μ g/ml	—	—	±
	10. 0 μ g/ml	—	—	+
	5. 0 μ g/ml	0. 5	—	++
	10. 0 μ g/ml	0. 5	—	+++
黄芩エタノール抽出液	10. 0 μ g/ml	—	—	±
	20. 0 μ g/ml	—	—	+
	10. 0 μ g/ml	0. 5	—	++
	20. 0 μ g/ml	0. 5	—	+++
カマラ抽出液	1. 0 μ g/ml	—	—	±
	2. 0 μ g/ml	—	—	+
	1. 0 μ g/ml	0. 5	—	++
	2. 0 μ g/ml	0. 5	—	+++
桑白皮50%エタノール抽出液	2. 5 μ g/ml	—	—	±
	5. 0 μ g/ml	—	—	+
	2. 5 μ g/ml	0. 5	—	++
	5. 0 μ g/ml	0. 5	—	+++

实施例 2

被験者（健康な男性・女性のボランティア30名）の右上腕内側部に $2 \times 2 \text{ cm}$ の部位を設けた。被験部位のみに紫外線が照射できるようにアルミホイルを腕にセットし、 10 cm の距離から東芝製 FL20S・BLB ランプおよび FL20S・E-30 ランプを各2本同時に $0.8 \times 10^{-7} \text{ erg/cm}^2/\text{回}/\text{日}$ で連続3回照射した。照射前には被験部位をよく温水で洗浄した。照射後、かかる部位に第2表に示す試料を1日に3回（朝、昼、夜）塗布した。評価は肉眼により3週間後の色素沈着度を判定し、その改善度を著効、有効、無効の3段階で評価した。

結果を第2表に示す。

	重量部
第2表に示すコウジ酸エステル	1.00
第2表に示す生薬	1.00
(ただし、甘草エキス粉末と リクイリチンは	0.10)

(A) モノステアリン酸ポリオキシ

エチレングリコール (40E.O.)	2.00
自己乳化型モノステアリン酸	
グリセリン	5.00
ステアリン酸	5.00
ベヘニルアルコール	1.00
流動パラフィン	1.00
	重量部
トリオクタン酸グリセリン	10.00
防腐剤	適量
香料	微量
(B) 1,3-ブチレングリコール	5.00
精製水	残余
(製法)	

(A) に属する成分にコウジ酸エステルを加え加熱溶解し（油相）、別に、(B) 成分に属する成分に生薬を加え加熱溶解した（水相）。油相に水相を添加し、攪拌乳化後、冷却してバニシングクリームをえた。

表 2

コウジ酸エステル	生 葉	著 効	有 効	無 効
— — — — —	桂皮抽出液 当帰抽出液 甘草エキース初末 リクイリチン 薏乏エタノール抽出液 カマラ抽出液 桑白皮50%エタノール抽出液	1 0 2 2 1 1 1	8 5 16 1 0 7 8	2257 1192 1192 221
コウジ酸モノステアレート " " " " " "	桂皮抽出液 当帰抽出液 リクイリチン 薏乏エタノール抽出液 カマラ抽出液 桑白皮50%エタノール抽出液	3 6 4 9 8 4 4	5 15 16 12 13 5	2198 852 213 111
コウジ酸ジバルミテート " " " " " "	桂皮抽出液 当帰抽出液 リクイリチン 薏乏エタノール抽出液 カマラ抽出液 桑白皮50%エタノール抽出液	2 4 4 4 8 6 3 4	8 19 16 12 0 1 18 19	207 102 339 7

つぎに本発明のメラニン生成抑制外用薬剤を用いた代表的な処方例をあげるが、これらののみに限定されるものではない。

(ローション剤)

	重量部
ポリオキシエチレン硬化	
ヒマシ油(80E.O.)	1.00
エタノール	15.00
クエン酸	0.10
クエン酸ナトリウム	0.30
1,3-ブチレングリコール	4.00
コウジ酸	1.00
薑芝エタノール抽出液	5.00
防腐剤	適量
香料	微量
精製水	残余

(製法)

各成分を均一に攪拌、混合、溶解し、ローソク剤を加えた。

(乳液)

	重量部
(A) ポリオキシエチレンベヘニル エーテル(20E.O.)	0.50
テトラオレイン酸ポリオキシ エチレンソビット(80E.O.)	1.00
親油型モノステアリン酸	
グリセリン	1.00
ステアリン酸	0.50
ベヘニルアルコール	0.50
アボカド油	1.00
天然ビタミンE	0.02
コウジ酸モノバルミテート	2.00
防腐剤	適量
香料	微量
(B) 1,3-ブチレングリコール	5.00
カルボキシビニルポリマー	0.10
N-ラウロイル-L-グルタミン酸 ナトリウム	0.50
桂皮抽出液	1.00
精製水	残余

- 13 -

	重量部
(A) ポリオキシエチレンベヘニル エーテル(20E.O.)	1.00
テトラオレイン酸ポリオキシ エチレンソビット(40E.O.)	2.00
親油型モノステアリン酸	
グリセリン	2.00
ベヘニルアルコール	3.00
スクワラン	25.00
オクタン酸グリセリン	10.00
天然ビタミンE	0.04
コウジ酸モノシンナモエート	2.00
防腐剤	適量
香料	微量
(B) 1,3-ブチレングリコール	5.00
d2-ピロリドンカルボン酸 ナトリウム	1.50
クエン酸	0.04
リクイリチン	0.05

- 15 -

(製法)

(A) に属する成分を加熱溶解し(油相)、別に(B) に属する成分を加熱溶解した(水相)。油相に水相を添加して攪拌乳化後、冷却して乳液をえた。

(ゼリー状パック)

	重量部
クエン酸	0.20
プロピレングリコール	4.00
濃グリセリン	4.00
エタノール	2.00
カルボキシビニルポリマー	1.00
炭酸カリウム	0.80
コウジ酸	0.50
桑白皮抽出液	3.00
防腐剤	適量
香料	微量
精製水	残余

(製法)

各成分を攪拌、混合、溶解してゼリー状パックをえた。

- 14 -

(クリーム状パック)

	重量部
精製水	残余

(製法)

(A) に属する成分を加熱溶解し(油相)、別に(B) に属する成分を加熱溶解した(水相)。油相に水相を添加して攪拌乳化後、冷却してクリーム状パックをえた。

(軟膏剤)

	重量部
(A) モノステアリン酸ポリオキシエチ レンソルピタン(80E.O.)	1.00
テトラオレイン酸ポリオキシエチ レンソルビット(80E.O.)	1.50
自己乳化型モノステアリン酸	
グリセリン	1.50
サラシミツロウ	2.00
パラフィン	2.00
ステアリン酸	3.00
ベヘニルアルコール	3.00
シアバター	12.00
流動パラフィン	5.00

- 16 -

天然ビタミンE	重量部
メチルポリシロキサン	0.04
コウジ酸モノベンゾエート	0.01
防腐剤	3.00
香料	適量
(B) 1,3-ブチレングリコール	微量
クエン酸	5.00
d,l-α-ラウロイル-L-グルタミン酸ナトリウム	0.80
桑白皮50%エタノール抽出液	0.50
精製水	5.00
	残余

(製法)

(A) に属する成分を加熱溶解し(油相)、別に(B) に属する成分を加熱溶解した(水相)。油相に水相を添加して攪拌乳化後、冷却して軟膏剤をえた。

(美白パウダー)

ミリスチン酸オクチルドデシル	重量部
コウジ酸	1.0
	2.0

カマラ抽出液	0.5
香料	微量
マルチトール	残余

(製法)

各成分を均一に攪拌、混合して美白パウダーをえた。

(発明の効果)

本発明のメラニン生成抑制外用薬剤によれば、コウジ酸またはそのエステルと生薬とを組合せることにより、相乗的なメラニン生成抑制作用がえられ、より一層顕著な美白、日焼防止効果を奏することができる。

特許出願人 三省製薬株式会社
代理人弁理士 朝日奈宗太 ほか1名

